

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

26.3.2004

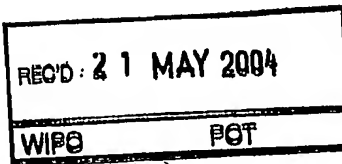
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 3月28日
Date of Application:

出願番号 特願2003-089605
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-089605]

出願人 高砂香料工業株式会社
Applicant(s):

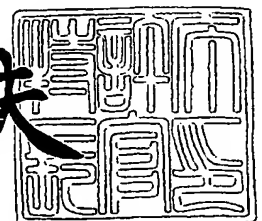


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月28日

庁長官
Commissioner,
Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 PA624582

【提出日】 平成15年 3月28日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高砂香料工業株式会社 総合研究所内

【氏名】 天野 章

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高砂香料工業株式会社 総合研究所内

【氏名】 五十嵐 大輔

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高砂香料工業株式会社 総合研究所内

【氏名】 佐用 昇

【特許出願人】

【識別番号】 000169466

【氏名又は名称】 高砂香料工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100102668

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐伯 憲生

【電話番号】 03-5205-2521

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 039251

【納付金額】 21,000円

【その他】 国等の委託研究の成果に係る特許出願（平成14年度、新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究、産業活

力再生特別措置法第 3 0 条の適用を受けるもの)

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0110992

【プルーフの要否】 要

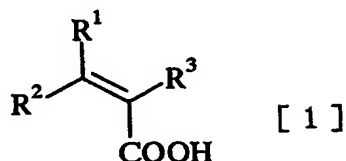
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性カルボン酸の製造方法

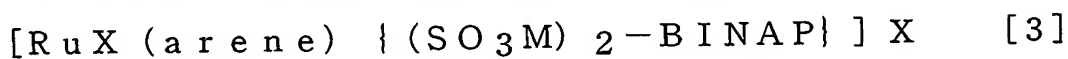
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 [1]

【化 1】

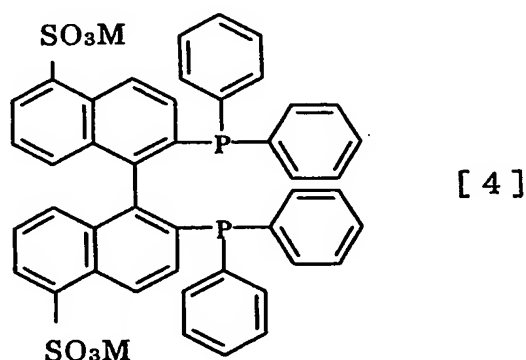


(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は夫々独立して水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基又は置換基を有していてもよいアリール基を示す。但し、 R^1 、 R^2 及び R^3 が同時に水素原子である場合を除く。また、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子である場合には、 R^3 は水素原子以外の基を示し、 R^1 及び R^2 が共に水素原子の場合は、 R^3 は水素原子、メチル基以外の基を示す。更にまた、 R^3 が水素原子の場合は、 R^1 と R^2 は水素原子以外の互いに異なる基を示す。) で表される α 、 β -不飽和カルボン酸を、水と非水溶性有機溶媒との混合溶媒中で、一般式 [3]



[式中、 $(\text{SO}_3\text{M})_2\text{-BINAP}$ は、式 [4]

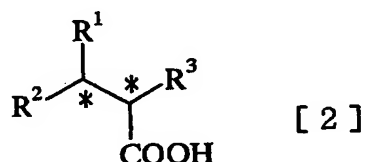
【化 2】



で表される三級ホスフィンを示し、 M はアルカリ金属原子を示し、 X は塩素原子

、臭素原子又はヨウ素原子を示し、*arene* はベンゼン又はアルキル置換ベンゼンを示す。) で表されるスルホン化BINAP-Ru錯体を用いて水素化反応させることを特徴とする、一般式 [2]

【化3】

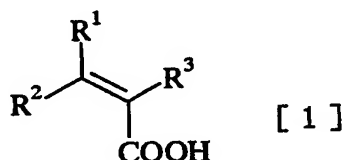


(式中、2箇所ある*は、少なくとも一方は不斉炭素を示す。R¹～R³は前記と同じ。) で表される光学活性カルボン酸の製造方法。

【請求項2】 スルホン化BINAP-Ru錯体をリサイクルする請求項1に記載の製造方法。

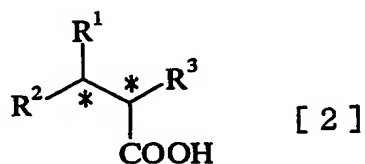
【請求項3】 一般式 [1]

【化4】



(式中、R¹～R³は前記と同じ。) で表される α 、 β -不飽和カルボン酸を、水と非水溶性有機溶媒との混合溶媒中で、請求項1に記載の製造法で使用したスルホン化BINAP-Ru錯体の回収品を使用して水素化反応させることを特徴とする、一般式 [2]

【化5】



(式中、*及びR¹～R³は前記と同じ。)で表される光学活性カルボン酸の製造方法。

【請求項4】 請求項1に記載の製造法において、水素化反応終了後、反応混合溶液を分液して得られたスルホン化BINAP-R_u錯体を含む水溶液を用いて水素化反応を行う、請求項3に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬中間体や液晶材料等として有用な光学活性カルボン酸の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

一般に、医薬品の中間体の多くは固体であり蒸留操作での触媒との分離は困難である。触媒と生成物との分離は避けて通れない問題の一つである。特に、均一系触媒反応では、使用する触媒は容易に有機相に溶けるので、触媒と生成物の分離には蒸留や、再結晶等の煩雑な手法が必要である。その解決方法のひとつとして、水溶性の触媒を用い、水を含む溶媒系で反応を行えば生成物は有機相に溶け、触媒は水相に溶けるので抽出操作だけで触媒の分離が容易に出来る。そのような目的に適うものとして、水溶性ホスフィン配位子が取り上げられ、数多くの報告がなされている。

特許文献1にはスルホン化BINAPを用いたケトンやイミンの不斉水素化反応が記載されている。しかし、オレフィンの不斉水素化反応については何ら記載がなく、また、一度水素化を行なった後の、水に溶解した触媒の再使用についても全く記載がない。

非特許文献1には消炎鎮痛剤のナプロキセン合成の報告例がある。ここで用いている配位子はBINAP(2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィン)-1, 1'-ビナフチル)をスルホン化して4個のフェニル基のメタ位にすべてスルホン基を導入したものである。これをルテニウム錯体として、デヒドロナプロキセンの水素化反応に用いている。メタノール中では不斉収率は96.1% eeが得られ

ているにもかかわらず、水／メタノールの系では77.6% eeと大幅に下がっている。

また、非特許文献1には、水-酢酸エチル系でデヒドロナプロキセンの水素化反応が記載され、水相のリサイクルが記載されている。しかしながら、不斉収率は、81.1% eeで、水相のリサイクルを行った場合は82.7% eeと不十分であり、しかも、水素化反応に1.5日を要しており、作業性等に改善を要する等の問題点を有していた。

一方、チグリン酸の水素化反応の例が非特許文献2に記載されている。これは、BINAPの5, 5'-位をアミノ化し、ポリエチレングリコール等を伸長して水溶性化した配位子を用いてルテニウム錯体としている。水素化反応は酢酸エチル／水溶媒の2相系で行なっているが、不斉収率は83% eeと不十分であり、リサイクル実験は記載されていない。

以上のように、水溶性ホスフィン配位子を用いて水と有機相中での水素化反応は数多く報告されているが、多くの場合不斉収率や触媒活性が低く実用的でない。また、対象とする反応や基質によっては、生成物と触媒の分離、触媒の再使用といった面で未だ十分に満足できない場合が多い。光学活性な錯体触媒は配位子、遷移金属ともに極めて高価であり、それ故、製造コスト低減の最も有効な手段として触媒再使用可能な合成法の開発が望まれていた。

【0003】

【特許文献1】

特開平5-170780号公報

【非特許文献1】

J. Catal. 148巻, 1頁, 1994年

【非特許文献2】

J. Mol. Cat. 159巻, 37頁, 2000年

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記した如き現状に鑑みなされたものであり、所望の光学活性カルボン酸が高い光学純度で得られ、更に、用いた錯体触媒が水溶液として回収でき

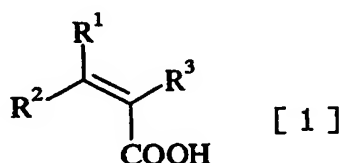
、しかも回収した錯体水溶液が再使用可能な光学活性カルボン酸の製造方法を提供することを目的とする。

【0005】

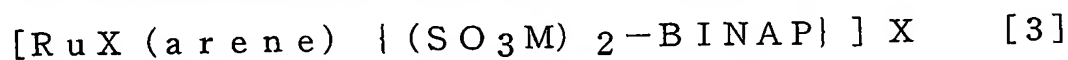
【課題を解決するための手段】

本発明は、一般式〔1〕

【化6】

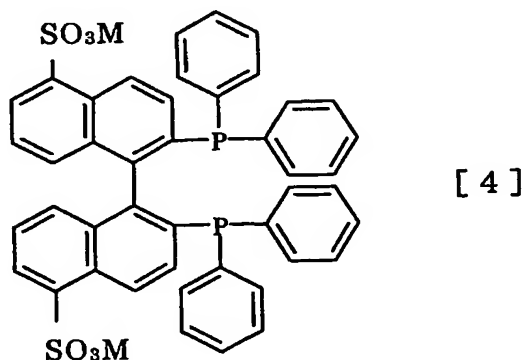


(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は夫々独立して水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基又は置換基を有していてもよいアリール基を示す。但し、 R^1 、 R^2 及び R^3 が同時に水素原子である場合を除く。また、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子である場合には、 R^3 は水素原子以外の基を示し、 R^1 及び R^2 が共に水素原子の場合は、 R^3 は水素原子、メチル基以外の基を示す。更にまた、 R^3 が水素原子の場合は、 R^1 と R^2 は水素原子以外の互いに異なる基を示す。) で表される α 、 β -不飽和カルボン酸を、水と非水溶性有機溶媒との混合溶媒中で、一般式〔3〕



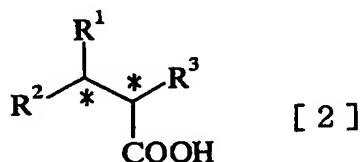
〔式中、 $(\text{SO}_3\text{M})_2\text{-BINAP}$ は、式〔4〕

【化7】



で表される三級ホスフィンを示し、Mはアルカリ金属原子を示し、Xは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、a r e n e はベンゼン又はアルキル置換ベンゼンを示す。] で表されるスルホン化BINAP-Ru錯体を用いて水素化反応させることを特徴とする、一般式 [2]

【化8】

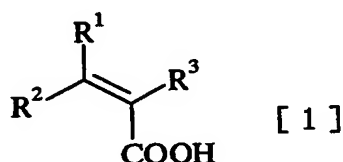


(式中、2箇所ある*は、少なくとも一方は不斉炭素を示す。R¹～R³は前記と同じ。) で表される光学活性カルボン酸の製造方法に関する。

【0006】

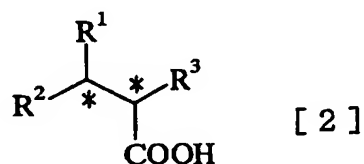
また、本発明は、一般式 [1]

【化9】



(式中、R¹～R³は前記と同じ。) で表されるα, β-不飽和カルボン酸を、水と非水溶性有機溶媒との混合溶媒中で、上記製造法で使用したスルホン化BINAP-Ru錯体の回収品を使用して水素化反応させることを特徴とする、一般式 [2]

【化10】



(式中、*及び $R^1 \sim R^3$ は前記と同じ。)で表される光学活性カルボン酸の製造方法でもある。

【0007】

即ち、本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、水-非水溶性有機溶媒中で上記一般式〔3〕で表されるスルホン化BINAP-Ru錯体を用いて α 、 β -不飽和カルボン酸の不斉水素化反応を行うことにより、高い光学純度のカルボン酸が得られ、しかも、高い触媒活性を維持しつつ、触媒の再使用が可能となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【0008】

【発明の実施の形態】

上記一般式〔1〕及び〔2〕において、 R^1 、 R^2 、 R^3 で示される置換基を有していてもよいアルキル基のアルキル基としては、例えば、炭素数1～20、好ましくは1～15、より好ましくは1～10の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基が挙げられ、具体例としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、2-プロピル基、*n*-ブチル基、2-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、2-ペンチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、2,2-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチルペンタン-2-イル基、3-メチルペンタン-3-イル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、2-メチルペンタン-3-イル基、ヘプチル基、オクチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、デシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

置換基を有していてもよいアルケニル基のアルケニル基としては、例えば、前記した炭素数2以上のアルキル基に1個以上の二重結合を有するものが挙げられ、具体例としては、例えば、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、1,3-ブタジエニル基、2-ペンテニル基、2-ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基、シクロプロペニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセ

ニル基等が挙げられる。

また、置換基を有していてもよいアリール基のアリール基としては、例えば炭素数 6 ～ 14 のアリール基が挙げられ、具体例としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、ビフェニル基等が挙げられる。

【0009】

これらアルキル基、アルケニル基、アリール基の置換基としては、本発明に係る反応に支障を来さない置換基であればどのような置換基でも良いが、例えば、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、ハロゲン原子等が挙げられる。

アルキル基及びアリール基の定義及び具体例等は上記と同じである。

アルコキシ基としては、直鎖状でも、分岐状でも或いは環状でもよい、例えば炭素数が 1 ～ 20、好ましくは 1 ～ 10、より好ましくは 1 ～ 6 のアルコキシ基が挙げられ、具体例としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、2-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、2-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、3-メチルブトキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、5-メチルペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。

ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

【0010】

一般式 [1] 及び [2] において、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、それぞれ上記した如き基を示すが、但し、一般式 [2] 中に 2 箇所ある * が、少なくとも一方は不斉炭素を示すという定義からして、 R^1 、 R^2 及び R^3 が同時に水素原子である場合は除かれる。また、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子である場合には、 R^3 は水素原子以外の基でなければならず、 R^1 及び R^2 が共に水素原子の場合は、 R^3 は水素原子、メチル基以外の基でなければならず、更にまた、 R^3 が水素原子の場合は、 R^1 と R^2 は水素原子以外の互いに異なる基でなければならない。

即ち、式 [2] において、 R^1 又は \diagup 及び R^2 が水素原子である場合には、 R^1 及び R^2 が結合している炭素は、不斉炭素とはならないし、また、 R^3 が水素原子である場合には、 R^3 が結合している炭素は、不斉炭素とはならないからであり、

更には、 R^1 及び R^2 が共に水素原子であって、 R^3 がメチル基の場合にも、 R^3 が結合している炭素は、不斉炭素とはならないからである。

【0011】

上記一般式 [3] において、*arene* はベンゼン又はアルキル置換ベンゼンを示すが、アルキル置換ベンゼンの好ましい例としては、例えば、*p*-シメン (*p*-*Cymene*) やヘキサメチルベンゼン、1, 3, 5-トリメチルベンゼン等が挙げられる。

【0012】

一般式 [3] 及び [4] において、*M* で示されるアルカリ金属原子としては、例えば、ナトリウム、カリウム等が挙げられる。

【0013】

本発明の製造方法において、原料化合物として用いられる一般式 [1] で表される α , β -不飽和カルボン酸の具体例としては、例えば、2-メチルプテン酸、2-メチル-2-ペンテン酸、2-メチル-2-ヘキセン酸、2-エチル-2-ヘキセン酸、2-メチル-2-ヘプテン酸、2-メチル-2-オクテン酸等が挙げられる。

【0014】

本発明の製造方法において用いられる一般式 [3] で表されるスルホン化BINAP-Ru錯体の具体例としては、例えば、 $[\text{RuI}(\text{p-Cymene})(\text{SO}_3\text{Na})_2\text{-BINAP}]]\text{I}$ 、 $[\text{RuBr}(\text{p-Cymene})(\text{SO}_3\text{Na})_2\text{-BINAP}]]\text{Br}$ 、 $[\text{RuCl}(\text{p-Cymene})(\text{SO}_3\text{Na})_2\text{-BINAP}]]\text{Cl}$ 、 $[\text{RuI}(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{SO}_3\text{Na})_2\text{-BINAP}]]\text{I}$ 、 $[\text{RuBr}(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{SO}_3\text{Na})_2\text{-BINAP}]]\text{Br}$ 、 $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{SO}_3\text{Na})_2\text{-BINAP}]]\text{Cl}$ 等が挙げられる。

これらスルホン化BINAP-Ru錯体は、例えば前記特許文献1に記載の方

法により容易に製造することが出来る。

【0015】

本発明の製造方法により得られる上記一般式〔2〕で表される光学活性カルボン酸の具体例としては、例えば、(2R)-メチルブタン酸、(2R)-メチルペンタン酸、(2R)-メチルヘキサン酸、(2R)-エチルヘキサン酸、(2R)-メチルヘプタン酸、(2R)-メチルオクタン酸、(2S)-メチルブタン酸、(2S)-メチルペンタン酸、(2S)-メチルヘキサン酸、(2S)-エチルヘキサン酸、(2S)-メチルヘプタン酸、(2S)-メチルオクタン酸等が挙げられる。

【0016】

本発明の製造方法において用いられる一般式〔3〕で表されるスルホン化BINAP-Ru錯体の α 、 β -不飽和カルボン酸に対する使用割合は、通常 1×10^{-2} (mol/mol) $\sim 3 \times 10^{-4}$ (mol/mol)、好ましくは 1×10^{-3} (mol/mol) $\sim 2 \times 10^{-4}$ (mol/mol) の範囲から適宜選択される。

【0017】

本発明の製造方法は、水-非水溶性有機溶媒の混合溶媒中の2相系で行われる。

本発明の製造方法において用いられる非水溶性有機溶媒の具体例としては、例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、デカン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、o-ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、エチレングリコールジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル、プロピオン酸メチル等のエステル類等が挙げられる。これら溶媒は、夫々単独で用いても2種以上適宜組み合わせて用いてもよい。

非水溶性有機溶媒の使用量は、 α 、 β -不飽和カルボン酸の重量に対して、通常1~10倍容量、好ましくは2~5倍容量の範囲から適宜選択される。

【0018】

本発明の製造方法において用いられる水としては、例えば、蒸留水、精製水、イオン交換水等が挙げられるが、使用に際しては蒸留して脱気することが好ましい。

水の使用量は、 α 、 β -不飽和カルボン酸の重量に対して通常1～25倍容量、好ましくは1～15倍容量の範囲から適宜選択される。 α 、 β -不飽和カルボン酸の炭素数の増減によって、水の使用量は水素化反応速度に顕著な影響を与え、炭素数5個のチグリン酸の場合の水の使用量は1～2倍容量でよく、一方、炭素数8個の2-エチルヘキセン酸の場合の水の使用量は10倍容量以上が必要である。

【0019】

本発明に係る水素化反応における水素の圧力は、常圧以下、特に0.1MPa以下の低圧では反応速度が極めて低下する。本発明の α 、 β -不飽和カルボン酸が3置換二重結合を有しているためである。従って、水素の圧力は少なくとも0.1MPa以上が望ましく、経済性等を考慮すると通常0.5～10MPa、好ましくは1～5MPaの範囲から適宜選択される。

【0020】

本発明の製造方法における反応温度は、通常30～100℃、好ましくは40～90℃の範囲から適宜選択される。

反応時間は、反応温度、スルホン化BINAP-Ru錯体の使用量、水の使用量、水素圧その他の反応条件等により自ずから異なるが、通常約1時間～20時間、好ましくは3～10時間の範囲から適宜選択される。

【0021】

本発明の製造方法においては、先の水素化反応に用いたスルホン化BINAP-Ru錯体の水溶液を回収して使用することが出来る。

即ち、本発明の製造方法においては、スルホン化BINAP-Ru錯体のリサイクル（再使用、再利用）が可能である。

スルホン化BINAP-Ru錯体及びその水溶液の回収は、反応液（反応系）から通常行われている操作を採用して行うことが出来る。

即ち、水素化反応終了後、2相となっている反応液から水相を分離すれば、スルホン化BINAP-Ru錯体の水溶液を回収することが出来る。

また、この分離した水相から濃縮等の操作によりスルホン化BINAP-Ru錯体を容易に回収することが出来る。

回収したスルホン化BINAP-Ru錯体の水溶液（水素化反応後分離した水相）は、後処理や精製等を行わなくても、そのまま α 、 β -不飽和カルボン酸の不斉水素化反応に再使用（リサイクル）することが出来る。

一方、単離、回収したスルホン化BINAP-Ru錯体は、後処理や精製等を行った後、 α 、 β -不飽和カルボン酸の不斉水素化反応に再使用することも出来るが、他の不斉水素化反応に使用することも出来る。

回収品のスルホン化BINAP-Ru錯体、即ち、反応液（反応系）から回収したスルホン化BINAP-Ru錯体を含有している水相及び単離等したスルホン化BINAP-Ru錯体を用いて α 、 β -不飽和カルボン酸の水素化反応にリサイクルして光学活性カルボン酸を製造する際には、必要に応じて新たなスルホン化BINAP-Ru錯体を追加する等、スルホン化BINAP-Ru錯体の量を適宜調節すればよい。

斯くして得られた光学活性カルボン酸は、医薬中間体や液晶材料等として有用である。

【0022】

【実施例】

以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

なお、以下の実施例において、物性等の測定に用いた装置は次の通りである。

- 1) 化学純度 ガスクロマトグラフィー (GLC) : カラム TC-WAX、L 30m×0.25mm
- 2) 光学純度 カルボン酸をL-(+)-1-フェニルエチルアミド化して測定。
ガスクロマトグラフィー (GLC) : カラム Chiral dex G-PN、L 30m×ID 0.25mm
- 3) 旋光度 日本分光 JASCO DIP-360 型旋光度計

4) マススペクトル 島津製作所 Shimadzu GCMS-QP2010
GLCカラム: TC-WAX, L30m×ID0.25mm

【0023】

実施例1 (2R)-メチルブタン酸の合成

200mlオートクレーブにチグリン酸[東京化成工業(株)製]10g(0.1mol)、 $[\text{RuI}(\text{p-Cymene})\{(\text{R})-(\text{SO}_3\text{Na})_2\text{BINAP}\}]$ 8.7mg (6.6×10^{-3} mmol)を仕込み窒素置換した。これに、窒素によって空気の流入を遮断して脱気蒸留した塩化メチレン20mlと脱気蒸留水10mlを加え、水素圧力2.5MPa、反応温度80℃で4時間反応させた。オートクレーブを室温まで冷却した後、水素を排気し、約30分間窒素を流して残存水素を除去した。反応液を取り出し、そのまま約30分間静置した。油相は下層に、水相は上層に分離した。下層の塩化メチレン溶液を分離した後、水相を塩化メチレンで一度抽出した。塩化メチレン溶液を合わせ、無水硫酸マグネシウムで脱水した後、濃縮して溶媒を回収し、粗製の(2R)-メチルブタン酸9.8gを得た。これを蒸留して、沸点85℃/11mmHgの精製(2R)-メチルブタン酸9.3gを得た。GC純度: 99.7%。不斉収率: 94.8% ee。

旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -19.5 (c 1.04, MeOH)。

マススペクトル (20eV, m/e): 29, 41, 55, 56, 57, 73, 74, 87, 103 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0024】

実施例2 水相のリサイクルプロセスによる(2R)-メチルブタン酸の合成

200mLオートクレーブにチグリン酸[東京化成工業(株)製]10g(0.1mol)、 $[\text{RuCl}(\text{p-Cymene})\{(\text{R})-(\text{SO}_3\text{Na})_2\text{BINAP}\}]$ Cl 11.3mg (1×10^{-2} mmol)を仕込み、窒素置換した後、脱気蒸留したジイソプロピルエーテル40mLと脱気蒸留水20mLを加え、水素圧2.5MPa、温度80℃で3時間反応させた。反応後、オートクレーブを室温まで冷却した後、水素を排気し、約30分間窒素を流して残存水素を除いた。次いで、窒素を流しながら、内径1.5mmのニードル付きの10

0 mL ガラス製シリンジを用い、オートクレーブのサンプリングホールから窒素圧によって反応溶液をシリンジの中へ押し上げ、そのまま約 30 分間静置した。有機相は上層に、水相は下層に分離した。

分離された水相は次の反応へ再使用するためオートクレーブ中へと戻し、窒素封入した。一方、油相は取り出して無水硫酸マグネシウムで脱水した後、濃縮して溶媒を回収し、濃縮残留物 9.61 g を得た。次いでこれを蒸留して、沸点 $83^{\circ}\text{C}/10\text{ mmHg}$ の精製 (2R) -メチルブタン酸 9.3 g を得た。GC 純度: 99.6%。不斉収率: 92.5% ee。旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -19.2 (c 1.07, MeOH)。

【0025】

次に、反応 1 回目に用いた水相を入れたオートクレーブ中に、空気遮断下にチグリン酸 10 g (0.1 mol) と脱気蒸留したジイソプロピルエーテル 40 mL の溶液を加え、1 回目と同一条件で 3 時間反応させた後、反応 1 回目と同様な後処理を行って、粗製の (2R) -メチルブタン酸 10.2 g を得た。GC 純度: 99.47%。不斉収率: 92.5% ee。

以下、同様にして反応後の水相を窒素雰囲気下で分離してリサイクルする操作を行うことによって、チグリン酸の不斉水素化反応を繰り返し 4 回行った。

なお、水相リサイクル 3 回目及び 4 回目の反応時間はそれぞれ 4 時間及び 5 時間となった。反応速度低下の原因は触媒を含有する水相が、有機相分離の際に有機相の中へ混入して減少する為と考えられる。

リサイクル反応の結果を以下の表 1 に示す。

【0026】

【表 1】

水相リサイクル 反応回数	反応時間 (h)	転化率 (%)	選択率 (%)	粗 2-メチルプタ ン酸収量 (g)	不斉収率 (% ee)
0	3	99.82	100	9.61	92.5
1	3	99.47	100	10.19	92.5
2	3	98.34	100	10.67	92.3
3	4	97.26	100	10.48	92.3
4	5	96.7	100	9.68	92.2

【0027】

実施例 3 (2R) -メチルペンタン酸の合成

200 mLオートクレーブに *trans*-2-メチル-2-ペンテン酸 [東京化成工業 (株) 製] 11.4 g (0.1 mol)、[RuI (p-Cymene) { (R) - (SO₃Na)₂BINAP }] I 59.3 mg (4.5 × 10⁻² mmol) を仕込み、窒素置換した後、脱気蒸留水 20 mL と脱気塩化メチレン 22 mL を加えて、実施例 1 と同様の水素圧で、反応温度 80 °C で 6 時間反応させて、粗製の (2R) -メチルペンタン酸 11.2 g を得た。これを蒸留して、沸点 105 °C / 11 mmHg の精製 (2R) -メチルペンタン酸 10.5 g を得た。GC 純度: 99.1%。不斉収率: 89.6% ee。

旋光度 [α]_D²⁰: -17 (c 1.0, MeOH)。

マススペクトル (20 eV、m/e): 41, 43, 45, 55, 56, 71, 73, 74, 87, 101, 117 (M⁺+1)。

【0028】

実施例 4 (2R) -メチルヘキサン酸の合成

200 mLオートクレーブに *trans*-2-メチル-2-ヘキセン酸 [東京化成工業 (株) 製] 12.8 g (0.1 mol)、[RuI (p-Cymene) { (R) - (SO₃Na)₂BINAP }] I 66 mg (5 × 10⁻² mmol) を仕込み窒素置換したのち、脱気蒸留水 89.6 mL と脱気塩化メチレン

25. 6 mLを加え、実施例1と同様の水素圧で、反応温度80℃で5時間反応させて、粗製の(2R)-メチルヘキサン酸12.9 gを得た。これを蒸留して、沸点116℃/11 mmHgの精製(2R)-メチルヘキサン酸11.8 gを得た。GC純度: 99.4%。不斉収率: 89.3% ee。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -18.7 (c 1.05, MeOH)。

マススペクトル (20 eV, m/e): 41, 43, 55, 56, 57, 69, 73, 74, 75, 85, 87, 101, 113, 131 (M^++1)。

【0029】

実施例5 (2R)-エチルヘキサン酸の合成

500 mLオートクレーブに2-エチル-2-ヘキセン酸 [Aldrich社製、trans: 94%、cis: 4.83%] 14.2 g (0.1 mol)、 $[RuI(p-Cymene)\{(R)-(SO_3Na)_2BINAP\}]I$ 53 mg (4.66×10^{-2} mmol) を仕込み窒素置換したのち、脱気蒸留水210 mLと脱気塩化メチレン28.4 mLを加え、実施例1と同様の水素圧で、反応温度80℃で8時間反応させて、粗製の(2R)-エチルヘキサン酸13.9 gを得た。これを蒸留して沸点125℃/11 mmHgの精製(2R)-エチルヘキサン酸13.5 gを得た。GC純度: 99.1%。不斉収率: 86.4% ee。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -9.1 (c 1.01, MeOH)。

マススペクトル (20 eV, m/e): 41, 43, 45, 55, 57, 73, 87, 88, 101, 115, 116, 145 (M^++1)。

【0030】

【発明の効果】

本発明の製造方法は、 α , β -不飽和カルボン酸の不斉水素化反応を水-有機溶媒中の2相系で反応させることが特徴である。それにより、所望の光学活性カルボン酸が高い光学純度で得られると共に、不斉水素化反応を2相系で行っていることから、得られた光学活性カルボン酸とスルホン化BINAP-Ru錯体との分離操作を必要とせず、作業性も良い、という点に顕著な効果を奏するものである。更に、用いたスルホン化BINAP-Ru錯体は、回収し、再使用するこ

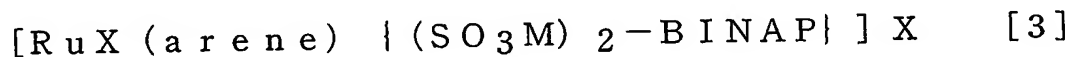
とができるので、大幅なコスト削減が可能となり、しかも煩雑な回収工程を必要としないため、触媒の有効利用が出来、作業性が良い、という点にも顕著な効果を奏するものである。しかも、回収した水相をそのまま再使用することも出来るので、より手間及びコストがかからず作業性等も更に向上する、と言う点にも顕著な効果を奏するものである。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 所望の光学活性カルボン酸が高い光学純度で得られ、更に、用いた錯体触媒が水溶液として回収でき、しかも回収した錯体水溶液が再使用可能である光学活性カルボン酸の製造方法の提供。

【解決手段】 α , β -不飽和カルボン酸を、水と非水溶性有機溶媒との混合溶媒中で、一般式 [3]



[式中、Xは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、areneはベンゼン又はアルキル置換ベンゼンを示し、Mはアルカリ金属原子を示し、BINAPは2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィン)-1, 1'-ビナフチルを示す。]で表されるスルホン化BINAP-Ru錯体を用いて水素化反応させることを特徴とする、光学活性カルボン酸の製造方法。本発明の製造方法においては、スルホン化BINAP-Ru錯体のリサイクルが可能である。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 0 8 9 6 0 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 6 9 4 6 6]

1. 変更年月日

1 9 9 9 年 3 月 4 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都大田区蒲田五丁目 3 7 番 1 号

氏 名

高砂香料工業株式会社